

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N^o 150

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HOANG TICH TRY

Né le 20 octobre 1906, à Hanoï
Ancien élève à l'Institut Pasteur de Paris
Diplômé de l'Ecole de Sérologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Réaction de Bordet-Wassermann

avec des sérums syphilitiques

préalablement soumis

à l'action de certains médicaments antisypilitiques

Président : M. GOUGEROT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HOANG TICH TRY

Né le 20 octobre 1906, à Hanoï
Ancien élève à l'Institut Pasteur de Paris
Diplômé de l'Ecole de Sérologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Réaction de Bordet-Wassermann

avec des sérums syphilitiques

préalablement soumis

à l'action de certains médicaments antisypilitiques

Président : M. GOUGEROT, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		3ROCQ	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de piété filiale.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

Hommage de notre profond respect.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE
DE MÉDECINE DE PLEIN EXERCICE
ET DES HOPITAUX DE HANOI

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR
DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE SÉROLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A M. LE DOCTEUR NOEL BERNARD

Directeur des Instituts Pasteur de l'Indochine

A M. LE DOCTEUR R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE

Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris

A M. DOCTEUR EDOUARD PEYRE

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

A M. LE DOCTEUR N. KOSSOVITCH

Professeur à l'Ecole d'Anthropologie de Paris

Hommage de notre profonde reconnais-
sance.

Introduction et historique.

Lorsqu'on parle de thérapeutique antisyphilitique et de réaction de Bordet-Wassermann, on ne peut s'empêcher de se demander si une réaction de Bordet-Wassermann négative est un critérium suffisant pour formuler une opinion favorable ou défavorable à tel médicament ou à telle méthode, une réaction négative indique-t-elle que le traitement a guéri la syphilis ? Question très discutée et amenant certains auteurs à penser que la disparition de la réaction de fixation sous l'influence des médicaments antisyphilitiques est un phénomène d'ordre chimique et non pas un phénomène d'immunité. Ils s'appuient sur ce fait que la réaction de fixation reparait assez vite quelques semaines après la cessation du traitement antisyphilitique alors que l'organisme n'est plus imprégné de médicament. Le médicament agirait donc comme substance empêchante de la réaction de fixation.

Cette question de l'action empêchante des médicaments sur la réaction de Bordet-Wassermann a suscité de nombreux travaux. Grenit Drouin n'a-t-il pas constaté depuis longtemps que lorsqu'on met les

sulfates de terres rares tels que les sulfates de néodyme, praséodyme, samarine et lanthane en contact dans certaines conditions de dose, de température et de temps avec le sérum syphilitique, la réaction de Bordet-Wassermann positive auparavant devient nettement négative ?

Casoni, ayant observé que le Bordet-Wassermann disparaît habituellement chez les syphilitiques soumis au traitement, s'est demandé si c'est l'effet du médicament et si parmi les médicaments courants il en est qui possèdent la même action. Il essaie le fer, l'arsenic, la strychnine, le gaiacol, le glycérophosphate de chaux, la quinine. Or il constate que deux syphilitiques qui ont été soumis aux injections d'arséniate de soude ou de quinine ont un séro-diagnostic négatif. La disparition de la réaction est durable mais d'une durée limitée et d'après lui, ne paraît pas liée à la présence dans le sérum même de quantité décelable d'arsenic ou de quinine.

Dolri et Bruck mélangent des sérums normaux et syphilitiques à des solutions mercurielles, iodurées ou arsenicales et pratiquent ensuite la réaction de fixation. Ces auteurs observent que ces agents médicamenteux n'ont *in vitro* aucune action pour transformer la réaction de Bordet-Wassermann dans un sens ou dans un autre.

Joltrain, en ajoutant *in vitro* du mercure colloïdal isotonique aux sérums dont il cherche la teneur en anticorps, n'a jamais noté de modifications dans les résultats de la réaction de Bordet-Wassermann. Il lui

est impossible d'essayer à ce point de vue tous les sels de mercure dont la plupart possèdent en effet un léger pouvoir hémolytique, c'est le cas du cyanure en particulier. Essayant alors l'arsenic colloïdal — le sulfure d'arsenic — Joltrain trouve que la réaction n'est pas davantage modifiée. Mais il ne faut pas perdre de vue que les sels d'arsenic en solution très alcaline ajoutée à un sérum négatif sont susceptibles de le rendre positif. Encore la réaction n'est-elle pas franche ? Si l'on fait des tubes témoins on voit que le tube qui n'a pas d'antigène présente une faible hémolyse comme si le sérum lui-même était devenu fixateur ou comme si la solution ajoutée était susceptible de dévier le complément.

Epstein et Pribram empêchent la réaction de fixation de se produire en ajoutant 0 gr. 05 de bichlorure de mercure à un sérum fixant, la même dose de bichlorure de mercure et d'un sérum quelconque n'est pas hémolysante.

Kiralyfi puis Satta et Donati arrivent aux mêmes conclusions.

Bruck refaisant de nouveaux contrôles confirme que l'addition de certaines dilutions de 1/1.000 à 1/20.000 de sels de mercure rend négative la réaction d'un sérum fixant. Mais, d'après lui, il s'agirait d'un pouvoir hémolysant de la solution médicamenteuse, il conclut donc que la réaction de Bordet-Wassermann s'est bien produite mais qu'elle n'est pas mise en évidence : l'indication hémolytique étant faussée.

Les essais avec l'arsenic moins nombreux ne sont plus décisifs.

Nous voyons ainsi que les travaux sont nombreux mais les conclusions sont contradictoires. D'une façon générale la plupart des auteurs enclinent à penser qu'il y a des modifications dans la réaction de fixation lorsqu'on ajoute au sérum syphilitique des dilutions de sels mercuriels ou arsenicaux. Ce qui les gêne dans leurs expériences, c'est la présence d'un pouvoir hémolytique de la plupart des sels de mercure ou d'un pouvoir fixateur des sels d'arsenic employés en solution très alcaline qui faussent ainsi l'indication hémolytique de la réaction de Bordet-Wassermann.

Les travaux récents des docteurs Dujarric de la Rivière et Kossovitch nous permettent de surmonter ces difficultés et de pousser un peu plus loin nos expériences. C'est au cours de leurs recherches sur l'adsorption des toxines et des diverses substances par les globules rouges que ces auteurs ont constaté que les globules rouges d'homme et d'animaux, mis en contact *in vitro* avec des solutions de certains sels de mercure, d'arsenic ou de bismuth, subissent suivant le taux de la dilution, variable selon les sels employés, soit une hémolyse totale ou partielle, soit une floculation à grains très fins ou à gros grains suivie d'une précipitation massive, soit un phénomène de gélification ou enfin ne présentent aucune modification. Ils ont constaté, dans une deuxième série d'expériences, que ces globules rouges préalablement

mis en contact des solutions médicamenteuses précédentes, présentent une augmentation de la résistance globulaire accusée surtout chez les globules rouges des syphilitiques alors que ceux-ci ne présentent aucune différence de résistance globulaire avec les globules de sang normal avant le contact des solutions médicamenteuses. Nous nous contentons de reproduire ci-dessus les résultats obtenus par ces auteurs :

Médicament	Dilution	Homme		Chimpanzé	Cheval	Mouton
		Σ	N			
Cyanure de mercure.	1 : 20.000	3,5	3	2,5	5,5	3,5
Biiodure de mercure.	1 : 20.000	1,5	1,5	1,5	3,5	4
Benzoate de mercure.	1 : 10.000	5	4	4	5	4
Bismuth	1 : 10.000	3	2	3,5	5,5	3,5
Arsénobenzol	1 : 3.000	3	2			

Σ = sang de syphilitique.

N = sang normal.

La résistance normale des globules rouges des différentes espèces est de :

3/1.000 pour l'homme,

2/1.000 pour le chimpanzé,

3,5/1.000 pour le cheval,

3,5/1.000 pour le mouton.

Nous voyons ainsi que lorsqu'on emploie des dilutions de médicaments à un taux ne produisant pas l'hémolyse des globules, on pourrait pratiquer des réactions de fixation sans que l'indication hémolytique soit faussée comme l'avait cru Bruck ; les globules rouges de mouton que nous employons dans la

réaction de Bordet-Wassermann présentent, suivant la variété de sels employés, une résistance globulaire ou égale ou supérieure à la normale et jamais moindre. Cette idée a amené les mêmes auteurs à pratiquer la réaction de fixation d'abord avec des sérums reconnus franchement positifs ou négatifs par un Bordet-Wassermann antérieur et avec des globules mis en contact des dilutions de sels ne produisant pas l'hémolyse. Ils ont constaté qu'avec des sérums négatifs il ne se produit aucun changement alors qu'avec des sérums positifs il se produit soit une hémolyse totale soit une hémolyse partielle. Les résultats sont plus nets avec les globules non lavés qu'avec les globules lavés après leur contact avec les solutions médicamenteuses.

Puis ces auteurs pratiquent la réaction de fixation avec des globules normaux et des sérums positifs et négatifs préalablement soumis à l'action des sels pendant une heure à l'étuve à 37°. Ils ont constaté qu'avec les sérums négatifs il n'y a pas de modification ; qu'avec les sérums positifs il se produit soit une hémolyse totale, soit une hémolyse partielle. Voici les résultats qu'ils ont obtenus avec 40 sérums : 20 négatifs et 20 positifs à la réaction de Bordet-Wassermann :

1° 20 sérums négatifs sont restés négatifs quel que fût le médicament employé ;

2° Sur 20 sérums positifs :

Après contact avec le cyanure de mercure dilué au 1/20.000.

16 sérums sont restés positifs,
2 ont donné 1 hémolyse partielle,
2 ont donné 1 hémolyse totale.

Après contact avec le biodure de mercure dilué
au 1/20.000.

17 sérums sont restés positifs,
1 a donné 1 hémolyse partielle,
2 ont donné 1 hémolyse totale.

Après contact avec le benzoate de mercure dilué
au 1/10.000.

2 sérums sont restés positifs,
1 a donné 1 hémolyse partielle,
17 ont donné 1 hémolyse totale.

Après contact avec le bismuth dilué au 1/10.000.

20 sérums sont restés positifs.

Après contact avec le néosalvarsan dilué au 1/3.000.

11 sérums sont restés positifs,
6 ont donné 1 hémolyse totale,
3 ont donné 1 hémolyse partielle.

Ces expériences nous démontrent suffisamment que la plupart des sérums syphilitiques soumis à l'action de certains médicaments subissent des modifications à la réaction de Bordet-Wassermann. Ces sels exercent-ils sur le sérum syphilitique une certaine action empêchante analogue à celle des radiations ultra-violettes sur le sérum des paralytiques généraux observée par Pietro Negri ou à celle du sérum rougeoleux de Teissier et Lutembacher ?

Pietro Negri en effet, a obtenu chez cinq des six paralytiques généraux la négativité des réactions sérologiques après 20 à 40 applications photo-thérapeutiques. Cette négativité persista durant deux mois environ, bien entendu sans ultérieure intervention thérapeutique. Teissier et Lutembacher rapportent le cas d'un syphilitique en période secondaire qui, contractant la rougeole, voit la réaction de Bordet-Wassermann positive auparavant diminuer et même disparaître pendant la période d'état pour reparaître avec toute son intensité à la convalescence ; ou mieux, il suffit de mélanger du sérum rougeoleux à un sérum syphilitique déjà éprouvé et donnant une réaction positive pour obtenir une réaction négative. Ce phénomène est complexe et difficile à interpréter, nous allons essayer dans la suite de poursuivre les travaux précédents et de fournir sinon une interprétation plausible du moins quelques applications pratiques qu'on pourrait tirer de ce phénomène, tel l'établissement d'un test de sensibilité sanguine vis-à-vis de tel ou tel médicament antisypilitique en confrontant avec les données cliniques les résultats fournis par le laboratoire.

Réaction de Bordet-Wassermann avec des sérums syphilitiques préalablement soumis à l'action de certains médicaments antisypilitiques.

Après avoir répété les expériences des docteurs Dujarric de la Rivière et Kossovitch tant sur les globules rouges que sur les sérums des malades syphilitiques et non syphilitiques nous nous bornons à pratiquer nos expériences uniquement sur les sérums syphilitiques. Ces expériences guidées par ces auteurs et pratiquées dans le Service de M. Dujarric de la Rivière à l'Institut Pasteur ont été conduites de la façon suivante :

Dans un premier temps, nous mettons les sérums en contact avec les dilutions de divers sels à l'étuve à 37° pendant une heure :

1° SÉRUMS.

Nous employons les sérums inactivés à 56° pendant trente minutes que l'Institut Alfred Fournier a la grande amabilité de nous fournir en quantité largement suffisante pour nos expériences. Ces sérums

sont préalablement soumis à la réaction de Bordet-Wassermann type pour nous assurer de leur caractère nettement positif, car dans nos expériences ultérieures nous ne nous servons que des sérums fortement positifs pour éviter les erreurs d'interprétation des résultats de nos réactions de fixation.

2° SOLUTIONS DE SELS.

Nous commençons par déterminer la limite du pouvoir hémolytique de chaque sel. Le taux de nos dilutions de médicaments devra être supérieur à cette limite, sans quoi l'indication hémolytique du Bordet-Wassermann sera faussée, et la réaction n'a plus de valeur d'être. Dans leurs expériences antérieures les docteurs Dujarric de la Rivière et Kossovitch ont employé les dilutions de :

1/20.000 pour le cyanure et le biiodure de mercure,
1/10.000 pour le benzoate de mercure,
1/10.000 pour le bismuth,
1/ 3.000 pour l'arsénobenzol.

Ces dilutions sont déjà élevées et dépassent de beaucoup la limite hémolytique. Si nous calculons maintenant quel devrait être le taux de dilution du cyanure de mercure, par exemple, dans le sang d'un sujet possédant 5 litres de sang et ayant subi une série de 10 injections de cyanure de mercure contenant chacune 0,01 ctgr. de sel, nous verrons que ce taux :

$$\frac{0 \text{ gr. } 10}{5 \text{ litres}} = \frac{1}{50.000}$$

est bien supérieur au taux précédent. Il en sera de même pour les autres sels.

Dans nos expériences, nous nous basons sur la quantité de sels administrés après une série d'injections pour faire nos dilutions ; nous pourrons ainsi comparer dans la suite les modifications du Bordet-Wassermann pratiqué d'abord avec un sérum syphilitique préalablement soumis à l'action de certains médicaments pris avec un sérum d'un syphilitique traité par les sels de mercure, d'arsenic ou de bismuth. La dilution de 1/20.000 signalée précédemment pour le cas du cyanure de mercure nécessiterait une quantité totale de 0 gr. 25 de sel pour avoir le même taux dans l'organisme humain, nous voyons ainsi que cette dose dépasse de beaucoup la dose toxique : l'expérience est réalisable *in vitro* mais paraît irréalisable *in vivo*.

Chacun des sérums positifs précédents est mis successivement en contact avec divers sels. Nous prenons une quantité égale de sérum et de dilution médicamenteuse de manière à avoir un taux de dilution totale égal au double du taux de la solution médicamenteuse, nous prenons par exemple :

Cyanure de mercure dilué au 1/25.000 .	0 cc. 7
Sérum positif chauffé	0 cc. 7

pour avoir une dilution totale de 1/50.000 que nous voulons expérimenter. Nous brassons bien le mélange avant de le mettre à l'étuve à 37° pendant une heure.

Dans un deuxième temps, nous pratiquons la réaction de fixation avec les sérums ainsi éprouvés. Nous avons choisi la réaction de Bordet-Wassermann type et nous faisons la réaction avec 3 tubes dont 2 de réaction et 1 témoin.

1° ANTIGÈNE.

Comme antigène, nous avons pris l'antigène de Bordet et Ruelens c'est-à-dire un extrait alcoolique de cœur de veau. Nous l'émulsionnons dans de l'eau physiologique à 8,5 0/00 au taux de 1/20 déterminé par un titrage préalable, au moment de l'emploi. Nous ajoutons l'eau physiologique à l'extrait alcoolique d'abord goutte à goutte en agitant constamment, puis, plus rapidement, quand le précipité louche apparaît, en agitant toujours le mélange. Nous mettons dans notre premier tube de réaction 0 cmc. 1 de cette émulsion et 0 cmc. 2 dans le deuxième. Le troisième tube servira de témoin pour chaque sérum.

2° COMPLÉMENT.

Le complément est obtenu par des sérums frais de cobayes mâles et employé au chiffre fixé par un titrage préalable pratiqué au début de chaque série d'expériences et à la dose de 0 cmc. 1. Nous avons fait plusieurs titrages de nos compléments du jour et nous avons constaté que les sérums de nos cobayes sacrifiés la veille et laissés en contact à la glacière avec leur caillot présentent le lendemain un pouvoir

alexique presque constant ce qui facilite énormément nos titrages ultérieurs.

3° SÉRUM.

Le sérum éprouvé est utilisé à la dose de 0 cmc. 4 au lieu de 0 cmc. 2 à cause de la quantité égale de médicament que nous avons ajoutée dans le premier temps. Nous ajoutons de l'eau physiologique à 8,5 0/00 dans tous les tubes de façon à avoir un volume de 2 cmc. 2 dans chaque tube et nous les mettons à l'étuve à 37° pendant une heure.

4° SYSTÈME HÉMOLYTIQUE.

Le système hémolytique est constitué par des globules rouges de mouton frais lavés et dilués au taux de 5/100 dans l'eau physiologique et du sérum hémolytique anti-mouton de l'Institut Pasteur déjà titré antérieurement et qu'il faut employer 1 cmc. pour sensibiliser 100 cmc. de globules rouges de mouton à 5/100. Nous ajoutons dans tous les tubes 0 cmc. 5 de ces globules sensibilisés, nous agitons bien les tubes de façon à avoir un mélange homogène puis nous les portons de nouveau à l'étuve à 37° pendant une demi-heure.

Il est à remarquer qu'au début de chaque série d'expériences nous avons pratiqué également deux tubes témoins pour l'antigène, un pour l'alexine et le sérum hémolytique et un pour les globules rouges et l'eau physiologique.

La réaction nécessite pour chaque sérum seulement trois tubes : deux de réaction et un témoin du sérum examiné. Voici la disposition de nos tubes de réaction :

Numéro des tubes	1	2	3	4	5	6	7
Antigène dilué au 1/20 ..	0,1	0,2	—	0,1	0,2	—	—
Alexine diluée au 1/5 ...	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Sérum éprouvé	0,4	0,4	0,4				
Eau physiologique à 8,5 p. 1.000	1,6	1,5	1,7	2	1,9	2,1	2,2
Etuve à 37° pendant 1 heure							
Globules rouges sensibi- lisés.....	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Etuve à 37° pendant 1 demi-heure.							

Nous préférons la réaction de fixation au sérum chauffé à celle au sérum frais en ce que les sérums nous sont fournis par l'Institut Alfred Fournier et nous ne pouvons pas connaître exactement leur degré de fraîcheur. D'autant plus, pour chaque examen nous sommes obligés de déterminer l'index hémolytique ce qui nécessite un plus grand nombre de tubes de réaction — six au lieu de trois — et augmente les facteurs d'erreurs inévitables dans la manipulation, vu le nombre de sérums et d'examen que nous pratiquons avec chaque sérum et avec chaque sel. Il est à remarquer qu'au début de nos recherches nous avons pratiqué et la réaction de Bordet-Wassermann et la réaction de Hecht Levaditi et Latapie avec le même sérum éprouvé et nous avons obtenu les mêmes résultats.

Nous avons expérimenté successivement avec les

sels de mercure, de bismuth et d'arsenic. Voici les principaux sels employés, leurs dilutions et les résultats obtenus :

1° LE MERCURE

Comme sels de mercure, nous avons employé le cyanure, le biiodure et le benzoate de mercure dilués au 1/25.000. Après addition d'une quantité égale de sérum, la dilution totale est de 1/50.000 correspondant à la dilution du sang d'un individu ayant reçu une série de 10 injections de cyanure, de biiodure ou de benzoate de mercure.

Après 360 examens pratiqués sur 120 sérums nous avons obtenu les résultats suivants :

Après contact avec le cyanure :

- 24 sérums deviennent négatifs :
 - 10 présentent 1 hémolyse totale,
 - 14 une hémolyse partielle ;
- 96 sérums restent positifs.

Après contact avec le biiodure :

- 32 sérums deviennent négatifs :
 - 14 présentent 1 hémolyse totale,
 - 18 une hémolyse partielle ;
- 88 sérums restent positifs.

Après contact avec le benzoate :

- 40 sérums deviennent négatifs :
 - 30 présentent 1 hémolyse totale,
 - 10 une hémolyse partielle ;
- 80 sérums restent positifs.

Sur 120 sérums positifs examinés nous obtenons :

24 cas de négativité pour le cyanure, soit	20 %
32 pour le biiodure, soit	26,6 %
40 pour le benzoate, soit	33,3 %

Sur 360 examens nous obtenons 96 cas de négativité.

soit 26,6 % comprenant :

54 cas d'hémolyse totale, soit	15 %
42 cas d'hémolyse partielle, soit	11,6 %

Si nous comparons ces résultats avec ceux obtenus par les docteurs Dujarric de la Rivière et Kossovitch qui ont pratiqué 150 examens et observé 53 cas de négativité soit 35,2 % nous constatons qu'il y a un écart de 8,6 %. Cet écart est dû à la différence des taux de dilutions employés, nos dilutions sont en effet deux fois et demi plus grandes que les leurs et aussi à la manière d'interpréter les résultats du Bordet-Wassermann : nous avons considéré comme restant positifs les sérums présentant une hémolyse partielle dans un ou deux tubes de réaction.

Au cours de nos expériences, nous avons observé que la plupart des sérums se comportent vis-à-vis de chaque sel de mercure d'une façon très variable. D'une façon générale, lorsqu'un sérum ayant donné une hémolyse totale ou une hémolyse partielle avec le biiodure ou le cyanure de mercure, il devient franchement négatif avec le benzoate de mercure. Cependant la réciproque n'est pas vraie ou l'est rarement. Le benzoate paraît plus actif, en ce qui concerne la

négativité d'un sérum positif *in vitro* bien entendu, que les deux autres sels de mercure.

Avant de fixer le taux de dilution à 1/50.000 nous avons essayé des taux plus élevés, tel que 1/250.000 correspondant à la dilution du sang en sel de mercure après une injection de 0 gr. 01 de cyanure ou de biiodure de mercure et nous avons pratiqué la réaction de fixation comme ce qui a été dit plus haut. Nous avons observé seulement quelques cas d'hémolyse partielle sur une vingtaine de sérums positifs, la solution médicamenteuse nous paraît très diluée et impossible à produire l'action empêchante.

Nous avons prolongé également le temps de contact après une heure à l'étuve à 37°, nous laissons le mélange à la température du laboratoire et nous ne pratiquons la réaction de Bordet-Wassermann que vingt-quatre heures après. Les résultats obtenus sont très variables : tantôt le nombre des sérums devenant négatifs augmente, tantôt ne varie pas ; aussi nous préférons le contact de une heure à l'étuve à 37° et la pratique immédiate de la réaction de fixation.

2° LE BISMUTH.

Parmi les sels de bismuth employés dans la thérapeutique courante nous avons le quimby, le bivatol et le néotrèpol ; le quimby contient, en plus du bismuth, de la quinine, le bivatol est en solution huileuse, de sorte que ces deux produits ne puissent être employés en dilutions dans nos expériences. Nous nous contentons du néotrèpol qui est du bismuth métal-

lique en suspension dans une solution isotonique d'eau glucosée et nous faisons deux dilutions, l'une à 1/10.000 et l'autre à 1/25.000, correspondant aux dilutions de 5 litres de sang en sel de bismuth après une série de 10 ou de 20 injections de néotrèpol faites une fois tous les trois jours et chaque injection contient 0,02 ctgr. de bismuth métal.

Ces dilutions doivent être bien agitées au moment de l'emploi, de façon à avoir une solution bien homogène : les sels de bismuth ont tendance à rester au fond du tube de mélange. Nous mettons les sérums positifs en contact avec ces dilutions pendant une heure à l'étuve à 37° et nous pratiquons la réaction de fixation aussitôt après. Voici les résultats obtenus après 144 examens avec 72 sérums franchement positifs :

Après contact avec le néotrèpol à la dilution totale de 1/10.000 :

4 sérums deviennent négatifs,
10 sérums deviennent partiellement négatifs,
58 sérums restent positifs.

Après contact avec le néotrèpol à la dilution totale de 1/25.000 :

0 sérum devenant négatif,
10 sérums deviennent partiellement négatifs,
62 sérums restent positifs.

Sur 144 examens nous obtenons :

24 cas de négativité, soit.....	16,6 %
comprenant :	
7 cas pour la dilution au 1/10.000, soit	19,4 %
5 cas pour la dilution au 1/25.000, soit	13,8 %

Le nombre de sérums devenant négatifs est nettement inférieur à celui pratiqué avec les sels de mercure. En tout cas, il y a déjà des cas de négativité alors que dans leurs expériences antérieures différents auteurs n'en ont observé aucun. Comment expliquer cette différence ? Selon nous, il y a d'abord le choix du sel de bismuth, il se peut que les sels employés par ces auteurs soient différents des nôtres : dans nos expériences avec les différents sels de mercure, n'avons-nous pas observé des différences considérables de sensibilité que comportent différents sérums vis-à-vis du cyanure, du biiodure ou du benzoate ? il en serait de même pour les sels de bismuth. Ensuite, étant donné le nombre infime de cas de négativité, il se peut qu'au cours d'une série d'expériences, on n'en observe aucun. N'avons-nous pas, nous-même, observé dans deux séries d'expériences, avec 18 sérums positifs, qu'il n'y a aucune modification du Bordet-Wassermann et dans une autre, pratiquée avec 10 sérums, qu'il n'y a que deux cas de négativité et de négativité partielle seulement ? L'existence des cas de négativité nous paraît plus logique, lorsque les sérums syphilitiques présentent une certaine sensibilité vis-à-vis du mercure ou de l'arsenic, il n'y a pas de raison qu'ils restent complètement insensibles au bismuth qui, lui aussi, est un des principaux médicaments antisypilitiques.

On pourrait croire que les expériences pratiquées avec les sels de bismuth, en raison de leur couleur noirâtre, pourraient nous gêner et par la suite nous

induire en erreur dans la lecture de nos résultats. Etant donné le taux très élevé de nos dilutions de sel de bismuth, nous n'avons éprouvé jusqu'ici aucune difficulté dans la lecture de nos résultats de nos Bordet-Wassermann ; elle se fait aisément et immédiatement à la sortie des tubes de réaction de l'étuve et non comme prétendent certains auteurs vingt-quatre heures après.

3° L'ARSENIC.

Le novarsénobenzol ou 914 est le sel d'arsenic le plus employé à l'heure actuelle. Pour faire nos dilutions, nous employons l'eau physiologique à 8,5 pour 1.000 au lieu de l'eau bidistillée employée en clinique pour dissoudre et diluer le novarsénobenzol, car nous craignons que la présence de cette eau bidistillée, bien qu'elle soit minime, pourrait fausser nos résultats en produisant la lyse totale ou partielle de nos globules rouges de mouton sensibilisés employés dans la réaction de Bordet-Wassermann. De plus, les dilutions sont faites au moment de l'expérience par crainte des altérations que pourraient présenter facilement le novarsénobenzol une fois dilué dans l'eau physiologique ou bidistillée.

Le taux de nos dilutions est calculé d'après la quantité totale de sel d'arsenic injecté à un syphilitique après une série de novarsénobenzol et rapporté à 5 litres de sang. Nous avons dilué ce sel d'arsenic à 1/3.000, ce qui correspond à une quantité totale de sel de 1 gr. 15 injecté à doses progressives allant

de 0 gr. 15 jusqu'à 0 gr. 60. Nous avons voulu faire des dilutions correspondant à la quantité totale de novarsénobenzol de 3 gr. 15 et 2 gr. 25 souvent observée dans la thérapeutique courante, malheureusement ces dilutions sont trop faibles, alcalines et pourraient fausser notre indication hémolytique comme nous allons le montrer dans une expérience ultérieure.

Voici les résultats obtenus avec 64 sérums positifs :

Après contact avec le novarsénobenzol à la dilution totale de 1/3.000 :

18 sérums deviennent négatifs,
8 sérums deviennent partiellement négatifs,
38 sérums restent positifs.

soit 40,6 % des cas. Dujarric de la Rivière et Kossovitch ont pratiqué sur 20 sérums et ont observé 9 cas de négativité, soit 45 % des cas. Cette petite différence tient en ce que nous considérons comme restant positifs les sérums présentant une hémolyse partielle dans un ou deux tubes de réaction et comme négatifs les sérums présentant une hémolyse totale dans un ou deux tubes de réaction.

Nous voyons ainsi que le novarsénobenzol transforme beaucoup plus de sérums positifs en négatifs que les autres sels de mercure ou de bismuth examinés jusqu'ici. En clinique n'a-t-on pas considéré les sels d'arsenic et le novarsénobenzol en particulier comme les plus actifs des médicaments antisyphili-

tiques ? Nos résultats paraissent concorder ici avec les observations cliniques.

Dans notre introduction nous avons signalé que les sels d'arsenic en solution très alcaline ajoutée à un sérum négatif sont susceptibles de le rendre positif. Nous croyons utile de mentionner ici une série d'expériences pratiquées à côté des précédentes et qui nous ont conduit à des résultats non moins intéressants. Nous faisons des dilutions de novarsénobenzol aux taux successifs de 1/500 et 1/1.000 que nous mettons en contact avec des sérums franchement positifs et négatifs déterminés par un Bordet-Wassermann préalable, à l'étuve à 37° pendant une heure. Puis nous pratiquons la réaction de fixation comme précédemment. Voici les résultats obtenus après 80 examens pratiqués sur 40 sérums (20 positifs et 20 négatifs). Pour bien apprécier le degré d'hémolyse des différents tubes de réaction nous empruntons les notations de l'échelle colorimétrique de Jeanselme et Vernes allant de H_0 à H_8 :

1° Après contact avec la dilution de novarsénobenzol au 1/1.000 (dilution totale 1/2.000) :

a) Les sérums positifs restent positifs mais les tubes témoins ne subissent qu'une hémolyse partielle correspondant à H_6 de l'échelle Jeanselme et Vernes au lieu d'une hémolyse totale : H_8 :

b) Les sérums négatifs présentent et dans les tubes de réaction et dans les tubes témoins une hémolyse partielle variant de H_5 à H_7 .

2° Après contact avec la dilution de novarsénobenzol au 1/500 (dilution totale 1/1.000) :

a) Les sérums positifs restent positifs mais les tubes témoins présentent une hémolyse faiblement partielle correspondant à H_4 ou ne subissent pas le phénomène d'hémolyse comme si les sérums examinés sont devenus fixateurs ou comme si la solution de novarsénobenzol ajoutée est susceptible de dévier le complément ;

b) Les sérums négatifs deviennent franchement positifs tandis que les tubes témoins présentent une hémolyse faiblement partielle variant avec les sérums de H_2 à H_4 .

Nous voyons ainsi que les sels d'arsenic comme les sels de mercure présentent une dilution limite au-dessous de laquelle les sels arsenicaux rendent positives les réactions négatives alors que les sels mercuriels négativent les réactions positives en faussant dans les deux cas l'indication hémolytique.

D'après Dujarric de la Rivière et Kossovitch les sels d'arsenic agissent sur les globules rouges en produisant une précipitation massive ou une floculation au lieu d'une hémolyse totale ou partielle observée avec les sels de mercure.

Nous croyons que le phénomène est un peu différent dans la réaction de Bordet-Wassermann : les solutions arsenicales peu diluées agissaient sur le complément et annihilait son pouvoir alexique de sorte qu'il n'y eût plus de phénomène d'hémolyse.

Quant au mécanisme de ce phénomène, il est un peu difficile à expliquer en ce sens que la nature chimique ou physico-chimique même de l'alexine n'est pas encore bien connue ; nous pouvons toutefois supposer, en nous basant sur les travaux de Ferrata, de Sachs et Altrmann que les sels d'arsenic agissent sur l'alexine en détruisant soit le chaînon moyen « Mittelstück », soit le chaînon terminal « Endstück », soit l'élément adjuvant (résistant au chauffage à 56° et absorbable par les levures), en empêchant ainsi la lyse des globules rouges de mouton ; ou sur les travaux de Lecomte du Nouy, que les sels détruisent le pouvoir complémentaire en modifiant la propriété physico-chimique de la molécule sérum non chauffé : adsorption d'eau sur des groupes actifs ou écartement subit de certains groupes chimiques.

En résumé, sur 568 examens que nous avons pratiqués, sur 256 sérums franchement positifs, préalablement soumis à l'action des différents sels de mercure, de bismuth et d'arsenic, nous avons observé 146 cas négatifs à la réaction de Bordet-Wassermann, soit 25,7 % des cas comprenant :

- 96 cas pour les sels de mercure et un pourcentage de 26,6,
 - 24 cas pour le néotrèpol et un pourcentage de 16,6,
 - 26 cas pour le novarsénobenzol et un pourcentage de 40,6.
-

Quelques considérations générales sur les résultats de nos recherches.

Les chiffres précédents nous montrent suffisamment que l'action exercée *in vitro* par les différents sels de mercure, de bismuth ou d'arsenic sur les sérums syphilitiques est évidente ; que les modifications observées dans la réaction de Bordet-Wassermann ne sont pas dues, comme avaient cru certains auteurs, au simple pouvoir hémolysant du médicament mais à un phénomène complexe. S'agit-il d'une modification purement chimique ou physico-chimique du sérum fixant ou de l'antigène ? Avant d'aborder cette question, il nous paraît nécessaire de rappeler les différentes conceptions de la réaction de Bordet-Wassermann et du sérum syphilitique.

Le mécanisme de la réaction de fixation du complément n'est pas encore bien connu. D'après Nicolas et Gâté, la réaction positive est « une réaction uni-
« quement chimique : d'une heureuse rencontre entre
« deux séries de corps contenus dans le sérum syphi-
« litique d'une part, et dans l'antigène d'autre part,
« résulte la suppression du rôle de l'alexine. A sa
« base la réaction de Bordet-Wassermann est donc

« entachée d'erreurs, dépourvue au moins de toute
« spécificité au sens vraiment étiologique du mot ». C. Millet souligne que « l'erreur dans la conception ou
« la technique de cette réaction serait due à ce que
« les éléments en présence sont considérés comme
« qualitatifs alors qu'ils sont quantitatifs ».

Baumgartel, Epstein et Paul, Césari et Lévy-Brühl adoptent la théorie non spécifique purement ionique : les micelles sont chargées d'électricité de signes différents, les colloïdes de l'antigène sont négatifs et ceux du sérum syphilitique sont positifs et la charge électrique est plus forte dans le sérum syphilitique que dans le sérum normal. Par le trouble de l'équilibre de la charge électrique, les micelles s'agglutinent et forment un complexe qui fixe le complément ou forme le flocculat.

D'après Jacobsthal et plusieurs autres auteurs la réaction de fixation consiste en ce que le contact des colloïdes (globulines) du sérum syphilitique avec les colloïdes de l'extrait d'organe syphilitique (lipoïdes) provoque l'apparition d'un précipité, visible seulement à l'ultramicroscope et ayant un pouvoir adsorbant sur le complément.

Arloing et Langeron proposent : au lieu du complexe antigène-anticorps, réagissant l'un sur l'autre dans les conditions étroitement spécifiques, il y a lieu d'admettre une série de phénomènes physico-chimiques dont le résultat est essentiellement une précipitation instable du complément (chaînon moyen) rendu ainsi

par cette dissociation inapte à réactiver le système hémolytique témoin.

Wassermann a proposé une nouvelle conception de sa réaction. D'après ses recherches, il existe dans le sérum syphilitique une substance spécifique : substance de Wassermann, qui en se combinant avec l'extrait lipoïdique donne l'agrégat de Wassermann qui a la tendance à précipiter et à fixer le complément.

Récemment encore, Lecomte du Nouy signale que l'équilibre des molécules du sérum et leurs liaisons albumines globulines lipoïdes sont altérées de façon inconnue dans les cas de syphilis, en sorte que leur stabilité est considérablement réduite. La conséquence de l'instabilité ainsi introduite est que ces molécules tendent à flocculer et adsorber les autres colloïdes en présence ou à s'adsorber sur eux suivant leurs dimensions relatives et suivant leur activité superficielle.

En résumé, le mécanisme de cette neutralisation spécifique de la toxine par l'antitoxine n'est pas encore éclairci, il le sera lorsque les substances réagissantes seront connues chimiquement, c'est-à-dire lorsqu'on fera des progrès importants dans la chimie des protéines et des antigènes.

Les modifications du sang accompagnant la syphilis sont assez importantes pour déterminer des manifestations non seulement immunologiques mais physiques et physico-chimiques marquées. Bruck signale que le précipité obtenu par l'acide nitrique est

plus abondant et présente un aspect gélatineux caractéristique. Le chlorure de platine produit également un précipité plus important. La globuline dont dépend la réaction de Wassermann précipite d'après Heller et Mc Donagh plus aisément par le sulfate d'ammonium et d'autres réactifs. Le sérum syphilitique floccule, d'après Vernes, par addition de suspensions colloïdales qui n'affectent pas le sérum normal. Landau d'abord, puis Meinicke prétendent que le sérum syphilitique possède un pouvoir plus grand de décoloration et de clarification d'un précipité d'iode produit dans le sérum.

Les globulines du sérum syphilitique sont chargées positivement tandis que les globulines du sérum normal sont chargées négativement. De plus, les globulines thermo-stables sont plus grandes que les globulines thermo-labiles dans le sérum syphilitique. Enfin Hertzfeld, Klinger, Brück, Koner et Weisbach ont signalé que le sérum syphilitique contient plus de globulines et de lipoïdes que le sérum normal. Or, dernièrement, on a montré que c'est la valeur du rapport globuline albumine qui a augmenté. On serait tenté de croire qu'il s'agit simplement d'un enrichissement du sérum en globulines. Cependant il n'est pas certain qu'il en soit ainsi, car si cela était, on constaterait une augmentation parallèle de l'azote protéique, ce qui n'est pas le cas (Cézary et Martinet). On peut se demander d'où proviendraient ces globulines ? Or si nous admettons la tendance actuelle, soutenue par Lecomte du Nouy et confirmée par les

travaux de Machebœuf et ses élèves, de l'existence d'une grosse molécule complexe et fragile du sérum composé d'éléments aisément sécables, globulines, albumines, lipoides, nous comprendrons aisément que sous l'influence de certaines toxines, certaines réactions chimiques se produisent dont l'une des conséquences serait l'augmentation bien connue de la labilité de l'ensemble.

Nous allons maintenant essayer, en nous basant sur les conceptions précédentes, de donner une interprétation du phénomène complexe qu'est la négativité des sérums syphilitiques soumis à l'action de certains médicaments.

D'après la théorie colloïdale, dans la réaction de fixation du complément, l'émulsion d'antigène est une émulsion colloïdale et, dans les conditions où nous opérons, l'ensemble des éléments qui la composent est en équilibre, mais cet équilibre est bien fragile et sera rompu dès que nous ajoutons un sérum flocculant. Ce déséquilibre se traduit par l'apparition d'un précipité formé de particules très fins, visibles seulement à l'ultramicroscope mais se traduisant macroscopiquement par son pouvoir adsorbant du complément. Il serait fort possible d'admettre que l'addition d'une solution d'arsenic, de bismuth ou de mercure à un sérum flocculant pourrait changer brusquement l'état physique de ce sérum, de l'émulsion d'antigène ou du mélange lorsque l'équilibre tend à se rompre. Cet état physique nouveau se traduirait par l'empêchement de la flocculation, empêchement dû :

1° Ou bien à la stabilisation de l'équilibre bien fragile de l'émulsion colloïdale d'antigène par modification de la nature chimique encore inconnue des antigènes ou des propriétés physico-chimiques de l'émulsion colloïdale. Tout cela nous semble peu probable, puisque dans nos expériences les sels sont d'abord mis en contact avec les sérums pendant une heure à l'étuve avant d'être soumis à la réaction de Bordet-Wassermann ; toutefois il sera intéressant d'étudier ultérieurement les modifications possibles subies par les antigènes lorsqu'on les soumet à l'action de certains sels.

2° Ou bien à l'annihilation du pouvoir flocculant du sérum syphilitique par modification d'une ou de plusieurs de ses propriétés physico-chimiques signalées plus haut, donnant ainsi au sérum malade un état apparent analogue à l'état physico-chimique du sérum normal. Dans les réactions de Meinicke, de Dujarric de la Rivière, de Starobinsky, de Sachs-Klopstock n'avons-nous pas observé que l'addition d'une solution alcoolique de résine suffit à modifier l'état physique du mélange antigène-sérum en rendant la flocculation intense et visible macroscopiquement au lieu d'une précipitation lente et décelable seulement à l'ultramicroscope ? Il en serait de même pour les sels étudiés mais l'état physique était modifié dans un sens différent encore inconnu mais consistant probablement en l'empêchement de la formation d'un précipité pouvant adsorber le complément.

Il est à remarquer que ces trois médicaments anti-syphilitiques possèdent des propriétés physico-chimiques assez caractéristiques : si nous nous reportons à la table de Mendeléreff d'un livre de chimie physique, nous constaterons qu'à la rencontre de la ligne horizontale *b* des poids atoniques où figure le mercure et de la ligne verticale V des propriétés chimiques très voisines où est placé l'arsenic nous trouverons précisément le bismuth.

3° Ou bien à la modification même du précipité formé, le rendant inapte à fixer le complément.

Il est à signaler que l'addition des dilutions de médicaments à un taux élevé tel que nous employons dans nos expériences ne modifie nullement et le pH ou acidité ionique du sérum examiné et le pH du mélange total, ce qui est également de l'avis de M. Schoen.

D'après la théorie moléculaire spécifique, on pourrait attribuer la modification du Bordet-Wassermann observée précédemment à la stabilité des liaisons albumines-globulines de la « molécule de sérum » géante que la syphilis a rendue plus fragile, empêchant ainsi la modification chimique du complexe protido-lipidique du sérum, la scission en plusieurs globulines de ce complexe et maintenant ainsi invariable le rapport albumine globuline.

On pourrait admettre, en s'appuyant sur la découverte de Porgès, consistant en ce que la floculation du sérum dépend de la proportion du réactif et que

le sérum syphilitique ne se distingue souvent du sérum normal que par un déplacement de la zone de floculation, que les sels des médicaments antisypilitiques une fois mis en contact avec les sérums fixants auraient pour effet de ramener la zone de floculation de ces sérums ainsi déplacée à sa position normale.

En résumé, le mécanisme du phénomène que nous avons observé dans nos recherches est très difficile à interpréter : la théorie colloïdale non spécifique nous empêche de donner des interprétations satisfaisantes et du Bordet-Wassermann et du phénomène observé : nous nous contentons d'expliquer le phénomène par une adsorption, puisqu'il s'agit de solutions contenant des substances à propriétés colloïdales. La théorie moléculaire spécifique n'est encore qu'à ses débuts, espérons qu'un jour elle nous permettra de donner une interprétation chimique du Bordet-Wassermann et par la suite le phénomène que nous avons observé en nous basant sur des méthodes précises.

« Car il ne faut pas s'y tromper, nous a dit Lecomte
« du Nouy, si les modifications moléculaires phy-
« siques présentent des avantages considérables parce
« qu'on peut les mettre en évidence facilement, elles
« ne sont jamais que l'expression, l'écho si vous vou-
« lez d'une altération chimique, atomique sous-ja-
« cente. »

Si nous ne pouvons rien dire de plus défini sur le mécanisme du phénomène observé, nous pouvons déjà, au point de vue pratique, en tirer quelques ap-

plications non moins intéressantes. En premier lieu, une réaction préalable de fixation du complément faite en présence des solutions de médicaments antisypilitiques, permettra sinon de choisir le sel à employer, du moins de fournir une présomption sur la sensibilité sanguine de l'individu vis-à-vis de tel ou tel médicament. Si les recherches que nous poursuivons actuellement sur les modifications de la réaction de Bordet-Wassermann des sérums des malades soumis à divers traitements antisypilitiques donnaient des résultats concordant avec ceux que nous avons obtenus précédemment *in vitro*, nous pourrions non seulement indiquer la sensibilité sanguine vis-à-vis d'un médicament mais encore établir un « hémostest » ou test de sensibilité, ce qui aiderait énormément le médecin dans le choix et l'institution d'un traitement antisypilitique à ses différents malades, tout en confrontant bien entendu avec les données cliniques les résultats fournis par le laboratoire. En second lieu, on pourrait, en se basant sur des recherches précédentes, donner dans certains cas de Bordet-Wassermann paradoxaux une interprétation que la clinique n'arrive pas à expliquer.

Conclusions.

Il résulte de nos recherches que :

1° L'action exercée *in vitro* par les solutions diluées de sels de mercure, de bismuth et d'arsenic sur la plupart des sérums syphilitiques est manifeste et se traduit par une modification de la réaction de Bordet-Wassermann vers la négativité.

2° Le mécanisme de cette action est aussi peu connu que celui de la réaction de fixation du complément lui-même. Trois hypothèses sont possibles :

- a) Annihilation du pouvoir flocculant du sérum syphilitique par modification de l'une ou de plusieurs de ses propriétés physico-chimiques ;
- b) Stabilité du complexe albumine-globuline de la molécule de sérum avec maintien de la valeur du rapport albumine-globuline autour de la normale ;
- c) La zone de floculation du sérum déplacée dans la syphilis est ramenée à sa position primitive, c'est-à-dire à la zone de floculation des sérums normaux.

3° L'établissement d'un « hémotest » ou test de la sensibilité sanguine vis-à-vis de tel ou tel médicament antisyphilitique est très réalisable.

4° On pourrait interpréter certains Bordet-Wassermann dits paradoxaux observés dans les cas d'irréductibilité ou d'arsénorésistance.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (J. D.). — The chemical significance of the Wassermann reaction. *Kentucky med. Journal*, 1926.
- ABADIE. — Contribution à l'étude de la valeur de la réaction de Bordet-Wassermann. *Annales de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Beyrouth*, 1932.
- ARLOING et LANGERON. — Revue critique sur le mécanisme de la réaction de fixation du complément appliquée à la syphilis. *Journal de Médecine de Lyon*, 1920.
- BAUCIN (A.). — Sur un procédé plus sensible pour mettre en évidence la réagine spécifique, l'hémoclasie « in vitro ». *Annales des maladies vénériennes*, 1926.
- BRANN (G.). — Action des rayons ultraviolets, des rayons X et du radium sur les facteurs de la réaction de Wassermann. *Zeitschr. f. nim.*, XLIV.
- BERGERON. — Des surprises du Wassermann. *Presse médicale*, juin 1926.
- BARBARA. — Les réactions de Wassermann irréductibles. *Thèse de Paris*, 1931.
- BRUCH. — Beitrag zur serodiagnose der syphilis durch eine neue Methode. *Munch. Med. Woch.*, 1922.
- COLLI. — Réaction de Wassermann fortement positive chez un individu dont la syphilis étant sans symptômes et la réaction résistant à une thérapeutique intensive. *Arch. ital. di dermat.*, 1927.
- DEBAINS. — Etat actuel de la sérologie de la syphilis. *Presse médicale*, 1932.

- DEMANCHE et GUENOT. — Valeur de la flocculation comparée aux autres méthodes sérologiques pour le diagnostic et le pronostic de la syphilis. *Ann. I. Pasteur*, 1924.
- DEMANCHE. — Les récents progrès de la réaction de Bordet-Wassermann. *La Presse médicale*, 1934.
- DROUET. — Avenir des syphilitiques devant la thérapeutique moderne. *Journal méd. de Paris*, 1924.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Bactériologie et chimie physique. *Presse médicale*, 1926.
- L'immunité par mécanisme physico-chimique. Masson et C^{ie}, éditeurs.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, KOSSOVITCH et KATZ. — Action des différents sels sur les globules rouges. Réaction de Bordet-Wassermann sur le sang préalablement soumis à l'action de certains sels. *C. R. Soc. Biol.*, 1934.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, GALLERAND et KOSSOVITCH. — Sur les propriétés des mélanges antigènes teintures de résines en présence des sérums syphilitiques *C. R. Soc. Biol.*, t. 95.
- DUCLAUX (J.). — Les colloïdes. Gauthier-Villard, 1920-1922.
- EPSTEIN und LORENZ. — Zur Theorie der Serologie der syphilis. Kolloïd. *Ztsche.*, 1923.
- GOUGEROT. — Paradoxes et imperfections du Bordet-Wassermann. *Journ. des Prat.*, 1924.
- Réaction de Wassermann négative pendant plus d'un an et ses accidents contagieux. *Bull. Soc. Dermat. Syphil.*, 1923.
- Les poussées paradoxales du Bordet-Wassermann positif au cours des traitements antisypilitiques intenses. *Paris méd.*, 1924.
- GOUGEROT et PARENT. — Thérapeutique antisypilitique et réaction de Wassermann. *Annales des maladies vénér.*, 1911-1912.
- GOUGEROT et PEYRE. — Réaction de B.-W. irréductiblement

- positive malgré des cures intensives avec des oscillations négatives de cause inconnue. *An. mal. vén.*, 1926.
- Syphilis secondaire et injections de protéines. *Soc. Biol.*, 1926.
- Bordet-Wassermann tantôt négatifs, tantôt positifs oscillants à longues périodes malgré la continuation du traitement. *An. mal. vén.*, 1926.
- GREINT-DROUIN. — Action de quelques sels de terres rares sur les Bordet-Wassermann.
- GUILLAIN, GUY-LAROCHE et MACHEBŒUF. — Etude physico-chimique de la réaction du benjoin colloïdal. *C.R. Soc. Biol.*, 1921.
- HINKLEMAN OKLAHOMA. — The biochemistry of the Wassermann reaction. *Amer. journ. of Syph.*, oct. 1927.
- LAURENT. — Bordet-Wassermann négatif et récidence des accidents. *Bul. Soc. Dermat. et Syph.*, 1923.
- LECOMTE DU NOUY. — Phénomènes physico-chimiques dans l'immunité. *Reale accademia d'Italia. Convegno Volta*. Roma, sept.-oct. 1933.
- Les aspects physiques des réactions de floculation. *Soc. fr. de Séro. Ass. génér.*, 1934.
- La sérologie à la lumière des données nouvelles sur les propriétés physico-chimiques des sérums. *Soc. fr. de Séro.* 1933.
- MEINICKE. — Sérologie moderne de la syphilis. *An. I. Pasteur*, oct. 1926.
- MIHAU. — Valeur pratique de la réaction de Bordet-Wassermann. *Paris méd.*, 1927.
- MUTERMILCH. — L'application des réactions d'opacification au séro-diagnostic de la syphilis. *La Presse méd.*, 1926.
- MILLET (C.). — La séro-réaction comme méthode de contrôle du diagnostic et du traitement de la syphilis. Maloine, édit.

- NICOLAS et GATÉ. — La réaction de Wassermann du sang, sa valeur théorique, sa valeur pratique, ses méfaits. *An. dermat. et syph.*, 1920.
- OGLIASTRI. — Contribution à l'étude de Wassermann oscillants. *Thèse de Paris*, 1929.
- OLTRAMARE. — Le contrôle sérologique de l'évolution et du traitement de la syphilis. *An. malad. vénér.*, 1924.
- PAIC LADEN (M.). — Spectre d'absorption des sérums des syphilitiques. *C. R. Acad. Sc.*, 1934.
- PAIC et DEUTSCH. — Examen réfractométrique des sérums normaux et syphilitiques. *C. R. Acad. Sc.*, 1934.
- PIETRÒ NEGRI. — Action des radiations ultra-violettes *in vivo* sur le séro-diagnostic de Wassermann. *Gio. ital. di dermat.*
- PLANT. — Les bases théoriques de la réaction de Wassermann. *Munch med. Wochen.*
- POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la syphilis. *Thèse de Paris*, 1920.
- RAGU (J.). — Contribution à l'étude des Wassermann irréductibles. *Thèse de Paris*, 1931.
- RENAUD (M.). — Les limites de la sensibilité de la réaction de Wassermann. *C. R. Soc. Biol.*, 1923.
- RUBINSTEIN. — Etat actuel des méthodes employées pour le séro-diagnostic de la syphilis. *Presse médicale*, 1927.
- REISS. — Ergebnisse. *G. in Med. u K.*, 1913 ; *Arch. exp. path. and Pharmac.*, 1904.
- SIDLECK. — Bismuth and Wassermann réaction. *Amer. Jour. of syph.* Saint-Louis, 1926.
- SMILY (H. E.). — Observation on the sygma reaction for syphilis. *Arch. of Dermat. Syph.*, 1925.
- SWAW (H.). MARY. — Some serologic aspects of the treated case of syphilis. *The Amer. Jour. of syph.*, 1929.
- TAKASAKI. — Is there a difference in staining between spiro-

chæta pallida and spirochæta pertemus. *Acta dermat.*, 1926.

THIOLAT (P.). — Recherche d'un test sérologique pour apprécier la valeur des médicaments antisyphilitiques. *Thèse de Paris*, 1926.

VERNES (A.). — Qu'est-ce que la séro-réaction de la syphilis ? *La Presse médicale*, 1919.

WICHELS, HURTHLE et MALEY. — Nouvelle contribution à la théorie et à la pratique de la réaction syphilitique. *Munch. med. Woch.*, 1930.

WYLER (E. J.). — A simplified sigma test (preliminary note). *British jour. of vener. diseases*. London, 1925.

WESSENBACH et MARTINEAU (J.). — A propos de facteurs humoraux des séro-réactions irréductibles. Influence du taux de la cholestérinémie sur les séro-réactions de la syphilis. *Réun. dermat. Sc. sp.*, 8 mai 1932.

WASSERMANN und LANGE. — Zur Frage des Entstehens der Reaktionsprodukte bei der Serodiagnostik der Syphilis. *Berl. Klin. Woch.*, 1914.

